



## Витамины В Процессе Развития Организма И Витамина К Процессе Остеогенеза

1. Ирханова Д. М
2. Хаджиметов А. А.
3. Камилова Д. Н.
4. Тангиров А. Л.
5. Умаров Б. А.

Received 2<sup>nd</sup> Aug 2023,  
Accepted 19<sup>th</sup> Sep 2023,  
Online 27<sup>th</sup> Oct 2023

<sup>1,2,3,4,5</sup> Ташкентский Государственный  
Стоматологический институт

**Резюме:** В обзоре приводятся важные факторы в посттрансляционной модификации витамина К и остеокальцина, где специфические остатки Glu модифицируются до Са<sup>++</sup>. Связывание G-карбоксиглутаминовая кислотные остатки (Гла). Остеокальцин (ОК) является наиболее распространенным неколлагеновым белком в костях. Большое внимание уделено состоянию витаминной обеспеченности детей, так как дефицит витаминов как жизненно необходимых микронутриентов не только нарушает условия для нормального физического и социального развития детей, но и, как в случае с витамином К, способен формировать жизненно опасные осложнения. Указаны, что новорожденные с первых месяцев жизни, особенно находящиеся на грудном и искусственном вскармливании, склонны к дефициту витамина К.

Витамины по определению -это микронутриенты, не синтезируемые организмом и должны поступать с пищей. Только витамины К и D не соответствуют этому определению, потому что они могут синтезироваться самим организмом. Витамин К является одним из 4 жирорастворимых витаминов, хотя, в отличие от других жирорастворимых витаминов, в организме его мало хранится[8]. Встречающиеся в природе формы витамина К включает ряд витамеров, известных как витамин K1 и витамин K2. Витамин K1, содержится в зеленых листовых овощах и некоторых растительных маслах. Витамин K2 включает в себя широкий спектр форм витамина К, называемых менахионами[6]. Менахионы имеют преимущественно микробное происхождение и содержатся в ферментированных продуктах, молочных продуктах и печени животных. K2 также вырабатывается в толстой кишке человека бактериями, но это, по-видимому, не является основным фактором, влияющим на состояние коагуляции организма[13]. В конечном счете, существует синтетический компонент витамина К, известный как витамин K3 или менадион, первоначально использовавшийся для профилактики новорожденных, но редко используемый сегодня в каком-либо продукте для использования человеком, поскольку он может вызывать гемолитическую анемию, гипербилирубинемия, желтуху и ядерную желтуху у внутриутробных[39,70].

Витамин К выполняет множество функций в организме, в том числе играет важную роль в свертывании крови. Витамины К1 и К2 сочетаются с ферментами, протеинами и минералами в организм синтезирует факторы свертывания крови II (протромбин), VII, IX и X в печени, а также белок S, белок C и белок. Эти факторы свертывания составляют ядро каскада свертывания крови. Как витамины К1, так и К2 используются организмом для свертывания крови, но К1 был более тщательно изучен на предмет его роли в коагуляции. Прежде всего, важную роль в различных биологических процессах играют витамины К-зависимые белки (ВКДП), регулируемые витамином К. Кроме того, витамин К 2 является антиоксидантом. Антиоксидантная активность печени КН 2высокая активность поглощений поглощением радикалов, таких как альфа-токофероланд убихинон. Витамин К2, не только увеличивающий количество выживших в клетках окислительного стресса, но также может ограничивать количество активных форм кислорода в клетках [40]. Кроме того, витамин К 2 эффективно использует функцию митохондрий [51]. Предыдущие результаты показывают, что витамин К 2 можно использовать для замены убихинона для производства достаточного количества АТФ для использования митохондриальной функции во время переноса электронов. Кроме того, витамин К 2происходит противовоспалительное действие на клетки, стимулированные воспаления, и может ингибировать экспрессию воспалительных цитокинов (например, TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-8) . Наконец, витамин К 2 участвует в регуляции иммунной системы. В частности, пролиферация Т-клеток ингибировалась витамином К2 вместо сахара К.

За последние годы в многочисленных публикациях говорится о витаминной недостаточности недоношенных грудных детей исключительно вскармливаемых грудью, тяжелые кровоизлияния из-за недостатка витамина К, рахит из-за дефицита витамина D и витамина А; то же самое наблюдается и у грудных детей, исключительно вскармливаемых искусственными смесями.

У новорожденного при рождении уровень в плазме витамина К зависит от плацентарного трансферта, но таковой ограничен. Уровень витамина К у новорожденного в 20 - 40 раз меньше такового у матери, и к тому же уровни его не коррелируются даже после внутривенного введения 1 mg витамина К матери непосредственно перед родами, величина его может оказаться не поддающейся определению в крови пупочного канатика новорожденного[47]. Неонатальные уровни зависят от эндогенного синтеза, который начинается с развитием интестинальной флоры и от поступления витамина К. Уровень в плазме коррелирует с количеством полученного молока и от содержания витамина К в нем. Женское молоко, молозиво или зрелое молоко, содержат очень мало витамина К, менее 0,5 mg/l, при том, что коровье молоко его содержит в 100 раз больше[15]. Смеси для недоношенных и грудных детей обеспечивают удовлетворительное поступление согласно рекомендациям Европейского общества по гастроэнтерологии и педиатрическому питанию (ESPGAN)[61]. Как известно, абсорбция витамина К1 происходит в проксимальном отделе тонкого кишечника и требует достаточной концентрации желчных кислот и функционирования поджелудочной железы. Витамин К абсорбируется хиломикронами. От 40 до 70% витамина К1 абсорбируется, и его пик в плазме наступает у новорожденного через 12 часов, в отличие от взрослого, который достигается только через три часа.

Витамины К2 интестинального происхождения абсорбируются на уровне терминального отдела илеон и толстого кишечника. Пул организма может быть несколько увеличен и накопление происходит на уровне печени, но уровни у новорожденного остаются небольшими (1,4 ng/g ткани или того менее), более чем в 20 раз чем у взрослого в форме филоквинона[55-64]. Но эта гепатическая концентрация драматически возрастает после рождения при условии, что новорожденный получает 2 mg/в день витамина К1, но она снижается очень быстро через 5

дней после поступления витамина К, если введение не продолжается. Отсутствие витамина К приводит к образованию PIVKA (ProteinInduced Vitamin K Absence), которые характеризуются недостатком карбоксилических кислот на их N-терминальных окончаниях[9].

В 1974 году была выделена аминокислота гамма-карбоксиглутаминовая кислота, но она не была обнаружена в плазме лиц, получавших антикоагулянт, содержащий протеин близкий к протромбину, но не обладающий биологической активностью. Биологическая активность была связана с невозможностью этого ненормального протромбина связывать ион кальция. Эта аминокислота является сайтом в связывании кальция в молекуле протромбина. Препаратом таковой является молекулами небольших размеров содержащая остатки «глю», которые конвертируются в остаток «гла» под воздействием витамина К. Конверсия глутамилового остатка в гамма-карбоксилглутамиловую кислоту (гла) для создания сайтов транспортеров кальция требует наличия энзима глутамил-карбоксилазы. Витамин К теперь известен и как необходимое условие активности этого микросомального гепатического энзима. При этом, оценка статуса витамина К главным образом опирается на определении времени Quick, но таковое PIVKA оказалось более чувствительным. В тоже время, витамины К можно определять в плазме с помощью жидкостного хроматографа, где нормальный уровень в плазме считается от 1 до 1,7 ng/ml. У недоношенных и грудных детей уровни в плазме факторов II, VII, IX и X понижены к рождению до 40-50% такового уровня у взрослых из-за незрелости печени, недостатка плацентарного трансфера витамина К материнского происхождения. Отсутствие бактериального интестинального синтеза к рождению и бедности поступления с пищей в первые дни жизни объясняется снижение К зависимых факторов после рождения [15-16].

В настоящее время хорошо известно, что витамин К необходим для профилактики минерализации мягких тканей. В классическом эксперименте, проведенном Ло и др. где витамин К-зависимый белковый матриксный белок Gla (MGP) был удален, у мышей развилась тяжелая кальцификация хряща и артериальной стенки со смертью в качестве ранней конечной точки[35]. Витамин К является важным кофактором в посттрансляционной модификации семейства белков, где специфические остатки клея в последовательности белка модифицируются в  $\text{Ca}^{++}$ , связывающие остатки g-карбоксиглутаминовой кислоты (Gla). Эта модификация также необходима как факторов свертывания крови, производимая в печени, для нормального функционирования системы гемостаза. Имеются также доказательства того, что MGP связывает костные морфогенетические белки-2 и -4 (BMP-2 и BMP-4), что предотвращает превращение этих факторов роста в костеобразующие клетки.

Грудное молоко человека содержит относительно низкие концентрации витаминов K1 и K2 со средними концентрациями от 0,25 мкг/дл до 0,5 мкг/дл,21,22 в то время как средняя смесь может содержать около 5,5 мкг/дл. 23 Таким образом, новорожденный, потребляющий 750 мл / день, будет иметь общее потребление от 1,9 мкг до 3,8 мкг витамина К через грудное молоко или 41,3 мкг через смесь[17]. Исходя из этих общих суточных доз, многие дети, находящиеся на грудном вскармливании, могут соответствовать рекомендациям по адекватному потреблению, в то время как дети, находящиеся на искусственном вскармливании, превышают их.

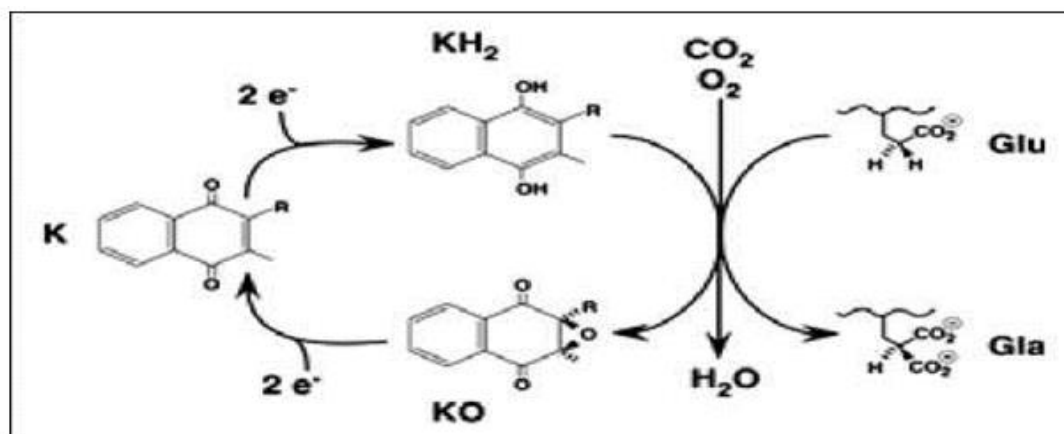


Рис. 4. Схематический путь метаболизма витамина К

В первую неделю жизни новорожденные, находящиеся на грудном вскармливании, подвергаются особенно высокому риску классического дефицита витамина К из-за низкого объема молозива или грудного молока, которое они получают. Некоторые исследования показывают, что молозиво может иметь более высокое (даже двойное) содержание витамина К по сравнению с грудным молоком. Несмотря на это, небольшой объем производимого молозива приводит к небольшому переносу витамина К.

Ограниченные исследования показывают, что материнские добавки могут увеличить содержание витамина К в грудном молоке, но протоколов, основанных на фактических данных, не существует. Необходимо отметить, что новорожденные испытывают дефицит витамина К из-за их незрелой, измененной или отсутствующей кишечной флоры, что может препятствовать выработке ими К2. Синтез К2 происходит в кишечнике новорожденного, находящегося на искусственном вскармливании, из-за производства такими бактериями, как *Bacteroides fragilis* и *Escherichia coli*. Между тем, поскольку кишечник новорожденного, находящегося на грудном вскармливании, колонизирован бактериями, такими как *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. и *Clostridium* spp. К2 не вырабатывается легко. Однако количество К2, вырабатываемое кишечником, вероятно, не имеет большого значения для профилактики дефицита витамина К. Поскольку ВК является жирорастворимым, он может всасываться из тонкой кишки только в присутствии солей желчных кислот. Необходимо помнить, что у взрослых с полностью развившимися кишечными бактериями, без приема с пищей, продуцируемый кишечником К2 недостаточен для поддержания нормального статуса витамина К.

Рис. Процесс окисления гидрохинона в апоксид. Адаптировано из Rishayy et.al.





Структура остеокальцина представлена последовательностью из 49 аминокислот, с 3 остатками у-карбоксиглутаминовой кислоты, или -Gla.

Биологическая активность остеокальцина зависит от посттрансляционной модификации молекулы, а именно карбоксилирования в 17, 21 и 24 положениях с помощью фермента у-глутамилкарбоксилазы. Именно остатки у-карбоксиглутаминовой кислоты, притягивают на себя 3 иона кальция и укладывают их в структуру кристаллов гидроксиапатита, основного составляющего костной ткани, обеспечивающего ее минеральную плотность[2,3]. Полностью карбоксилированный остеокальцин обладает наибольшим сродством к костной ткани и практически не выходит за ее пределы, т.е. в системный кровоток, способствуя процессу минерализации костей[4,13]. В то же время процесс карбоксилирования и активность фермента его осуществляющего, у-глутамилкарбоксилазы, являются витамин К зависимыми[5,6]. Активным кофактором для у-глутамилкарбоксилазы является восстановленная форма витамина К- гидрохинон витамина К (KH<sub>2</sub>). В процессе карбоксилирования остеокальцина, а также других витамин К-зависимых белков, сам гидрохинон KH<sub>2</sub> преобразуется в витамин К эпоксид [7,9]. Процесс окисления гидрохинона в эпоксид обеспечивает энергию, необходимую для карбоксилирования остатков -Glu в -Gla[12]. Таким образом, витамин К увеличивает образование карбоксилированных форм и уменьшает высвобождение остеокальцина в кровоток, тем самым, способствуя минерализации скелета. В рационе человека количество витамина К весьма ограничено, кроме того, всасывание витамина К значительно снижается с возрастом, при заболеваниях печени и кишечника, приеме антибиотиков широкого спектра действия и некоторых других лекарственных препаратов. Для предотвращения истощения запасов витамина К в организме существует механизм его восстановления с помощью фермента витамин К-эпоксидредуктазы[4,8,11].

Кроме того, производные кумарина антикоагулянты непрямого типа действия являются антагонистами витамина К и ингибиторами у-карбоксилирования, путем блокирования фермента витамин К-эпоксид- редуктазы, которая необходима для регенерации витамина К. Важно, что при недостатке витамина К на свет образуются менее карбоксилированные формы остеокальцина[12, 14, 17]. Т.е., например, «не полностью карбоксилированный остеокальцин» — карбоксилирование в положении только 17 и 24, реже в положениях 21 и 24, или «недокарбоксилированный остеокальцин» — карбоксилирование только в положении 17. При выраженном дефиците витамина К часть остеокальцина остается некарбоксилированной полностью. Все эти формы остеокальцина обладают меньшим сродством к костной ткани и легко проникают в системный кровоток, где обладают собственной биологической активностью. Известно, что более 90% синтезируемого остеокальцина у молодых и около 70% у взрослых людей включается в костный матрикс, а остальная часть попадает в кровоток[12].

В организме человека относительно низкие циркулирующие и тканевые запасы витамина К по сравнению с другими жирорастворимыми витаминами, поскольку от 60% до 70% потребляемой с пищей витамина К быстро выводится из организма[8,15]. Взрослый организм перерабатывает витамин К, что позволяет многократно использовать его в организме, отчасти для того, чтобы компенсировать склонность организма к быстрому выведению витамина К. Считается, что одна молекула витамина К перерабатывается ~ 1000 раз. Цикл витамина К может еще не полностью функционировать у новорожденных из-за ферментов, отсутствующих при рождении[19]. Таким образом, когда у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, выделяются адекватные уровни витамина К, то это может привести к недостаточности витамина К. Дефицит витамина К у новорожденного является частью процесса созревания — новорожденным нужно время, чтобы развить свою систему витамина К почти так же, как им нужно время, чтобы развить

свою иммунную систему. Между тем, уровень витамина К выше у ребенка, находящегося на искусственном вскармливании, несмотря на экскрецию. Взрослые и дети имеют важные различия в хранении витамина К в печени. У взрослых запасы печени составляют 10% филлохинона (К1) и 90% менахинона (К2)[5]. У детей запасы в печени в целом более ограничены, и филлохинон преобладает над менахиноном.<sup>18,30</sup> Запасы менахинона в печени увеличиваются в течение первого года жизни по мере добавления в рацион младенцев прикорма[18]. Поскольку запасы филлохинона быстрее выводятся из организма, чем менахиноны, 11,28 дети выделяют витамин К с большей скоростью, чем взрослые. Исходя из вышеизложенного, на наш взгляд неонатологи и детские врачи должны проявлять бдительность в отношении симптомов дефицита витамина К. Новорожденные нуждающиеся в дальнейшем обследовании на предмет ранних признаков дефицита витамина К часто испытывают нарушения в развитии, наблюдаются рвота, отмечается плохое кормление, вялость, гипотермию, бледность, напряженный или выпуклый родничок, желтуху старше 2 недель или предупреждающие кровотечения[1,6]: Физиологическая желтуха наблюдаемая в раннем послеродовом периоде должна вызывать особое беспокойство у акушерки, особенно в случае новорожденного, у которого наблюдается дефицит витамина К, так как это может быть признаком наличия основного гепатобилиарного расстройства, препятствующего всасыванию витамина К. Как известно, около 15% детей, находящихся на грудном вскармливании, имеют физиологическую желтуху в 2 недели. Направление на желтуху рекомендуется через 2 недели, если происходит что-либо из следующего: темная моча; светлые табуреты; петехии, кровоподтеки или другие признаки кровотечения; плохое кормление или набор веса; или если акушерка не в состоянии наблюдать за младенцем в течение ближайшей недели. Направление рекомендуется в том случае, если желтуха сохраняется в течение 3 недель, даже при отсутствии каких-либо других симптомов. В данной ситуации Американская академия педиатрии (ААП) рекомендует инъекцию внутримышечного введения от 0,5 мг до 1 мг витамина К1 после рождения для всех новорожденных. Таким образом, внутримышечная инъекция очень эффективна в профилактике дефицита витамина К. По данным М. Ryan-Harshman и W.Aldoori, потребление витамина К менее 100 мкг в день ассоциировано с относительным риском снижения минеральной плотности костной ткани. Как известно, кость представляет собой специализированную соединительную ткань, которая обеспечивает механическую поддержку органов, выступает в качестве якоря для мышц, защищает жизненно важные органы, содержит гемопоэтический костный мозг и поддерживает минеральный гомеостаз. Кость представляет собой динамическую ткань, которая формируется остеобластами и резорбируется остеокластами в непрерывном цикле ремоделирования[14,20]. Недавно было обнаружено, что остеобласты секретируют несколько гормонов, оказывающих эндокринное влияние на обмен веществ. Эти эндокринные факторы включают остеокальцин, липокалин и склеростин и т. д..

Остеокальцин, также называемый костным белком  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислоты, является наиболее распространенным неколлагеновым белком в костном матриксе и продуцируется почти исключительно остеобластами[26-32]. В остеобластах остеокальцин подвергается карбоксилированию по трем остаткам глутамата (17, 21 и 24) с помощью  $\gamma$ -глутамилкарбоксилазы после трансляции белка в эндоплазматическом ретикулуме. Кислая среда, образующаяся во время процессов резорбции кости, способствует декарбоксилированию с-карбоксилированного остеокальцина, захваченного в костном матриксе, до недокарбоксилированного остеокальцина, снижая его сродство к гидроксиапатиту и, следовательно, способствуя его высвобождению в кровоток, что сформировало его функцию как гормона[66,73,74]. Остеокальцин, витамин К-зависимый неколлагеновый белок, полученный из остеобластов, обычно используется в качестве маркера ремоделирования кости. Остеокальцин (OCN) синтезируется и секретируется дифференцирующимися остеобластами. В

дополнение к своей роли в костях OCN действует как гормон в поджелудочной железе, печени, мышцах, жировой ткани и других органах, регулируя множество патофизиологических процессов, включая гомеостаз глюкозы и метаболизм адипиновой кислоты. Костная ткань представлена клеточными элементами, органическим матриксом, или остеонидом, и минеральными веществами. В настоящее время хорошо известно, что витамин К необходим для профилактики минерализации мягких тканей. В классическом эксперименте, проведенном Luo et al., где витамин К-зависимый белковый матрикс белок Gla (MGP) был удален, у мышей развилась тяжелая кальцификация хряща и артериальной стенки со смертью в качестве ранней конечной точки[8,15]. Витамин К является важным кофактором в посттрансляционной модификации семейства белков, где специфические остатки Glu в белковой последовательности модифицируются в  $\text{Ca}^{++}$ -связывающие остатки g-карбоксиглутаминовой кислоты (Gla)[23,24].

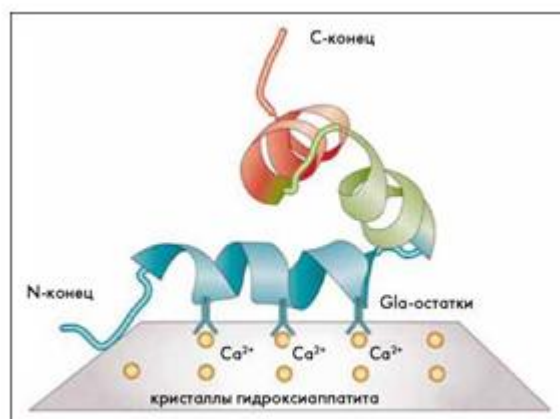


Рис. 2. Адаптировано из Booth et al. [3].

Рис 1. Структура карбоксилированного (Gla-) остеокальцина

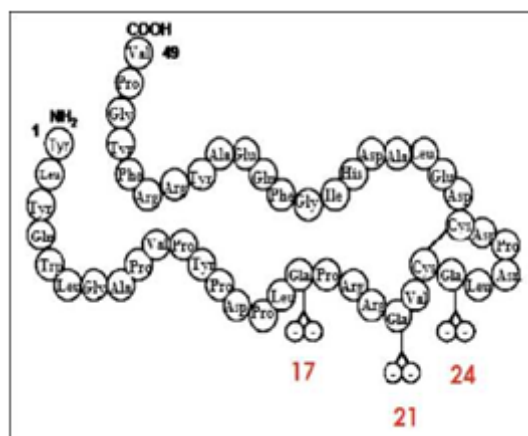


Рис 2. Адаптировано из Booth et.al.

Органический матрикс костей на 90% состоит из фибрилл коллагена, а оставшиеся 10% — это различные неколлагеновые белки .

Остеокальцин (bone-Gla-protein, BGP) — это главный неколлагеновый белок экстрацеллюлярного матрикса костей, с молекулярной массой 5800 Да, синтезируемый преимущественно остеобластами[18-20]. При введении *in vivo* рекомбинантного некарбоксилированного остеокальцина, наблюдалось повышение толерантности к глюкозе и секреции инсулина. Подобно этому, в экспериментах *in vitro* было показано, что некарбоксилированный

остеокальцин усиливает секрецию инсулина островками Лангерганса и увеличивает чувствительность адипоцитов к инсулину. А также показано, что определенный диапазон концентраций циркулирующего в крови остеокальцина поддерживает адекватную секрецию инсулина[20]. Gprc3a, один из предполагаемых рецепторов остеокальцина, экспрессируется  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, жировой тканью и скелетными мышцами, что может опосредовать эффекты остеокальцина на эти ткани. Из литературных источников, становится ясно, что несовершенный остеогенез, часто встречается у детей с нарушением углеводного обмена, нарушения метаболизма глюколипида и снижением мышечной активности. В данной ситуации, на наш взгляд, в качестве костного гормона циркулирующий остеокальцин и недокарбоксилированный остеокальцин могут играть важную роль в регуляции метаболизма костной ткани, глюкозы, а также функции мышц у детей с несовершенным остеогенезом. Исходя из вышеизложенного, обзор литературы могут помочь выявить интересные перекрестные помехи между обменом костно-мышечной ткани и гормональными нарушениями у детей. При этом, необходимо отметить, что В последние годы появились высокоспецифичные методы выявления субклинического витамин К - дефицитного состояния, основанного на определении плазменных концентраций «недостаточно- $\gamma$ -карбоксилированных белков». Тест PIVKA - II (protein induced by vitamin K absence), который еще называют тестом на «недокарбоксилированный» протромбин («des- $\gamma$ -carboxyprothrombin»), выявляет с высокой эффективностью скрытые витамин К - дефицитные состояния у детей и взрослых при условии обнаружения плазменных концентраций  $> 2 \text{ нг/мл}$  (ELISA). Учитывая высокую медико-социальную значимость профилактики дефицита витамина К, для ее профилактики практически во всех странах мира педиатрические сообщества рекомендуют введение витамина К всем новорожденным в первые часы после рождения. Причинами этого явления являются также, идиопатические внутриутробные факторы, исключительно грудное вскармливание, дефицитное по фило- и меноквинонам, а также нарушение состояния толстокишечного микробиоценоза бактерий, важных для создания пула эндогенных меноквинонов, которые обеспечивают преодоление витаминдефицитного состояния в раннем детстве. В качестве критерия оценки правильного вскармливания может служить частота заболеваемости детей, особенно острыми респираторными и кишечными заболеваниями, так как при полноценном питании снижается иммунитет и уменьшается сопротивляемость детского организма, наличие у детей рахита, проявление гиповитаминоза и аллергических реакций.

**Выводы:** Вышеизложенное демонстрирует важность витамина К для развития и здоровья скелета у детей. Витамин К не особенно токсичен, и его высокое потребление обычно считается полезным. Многие исследователи показали, что антагонисты витамина К увеличивают риск развития остеопороза и остеоартрита. Более того, показано, что витамин К обладает некоторыми противоопухолевыми свойствами. Это может свидетельствовать о пользе пищевых добавок с витамином К. Фактически, витамин К одобрен для лечения остеопороза в Японии. Однако недавнее исследование продемонстрировало корреляцию высокого потребления витамина К с повышенным риском рака молочной железы. Это указывает на то, что пищевые добавки витамина К нуждаются в дальнейшей оценке, чтобы получить всестороннее понимание связанных с этим рисков и преимуществ.

Витамин К может оказывать свое влияние на ткани скелета либо напрямую, влияя на экспрессию скелетных генов, либо в качестве кофактора посттрансляционной модификации VKDP. ВДКП представляют собой группу белков, которые играют важную роль в развитии скелета (например, MGP), физиологическом гомеостазе скелета (например, остеокальцин, MGP и периостин) или при патологических состояниях костной системы (например, остеокальцин, MGP, Uca/GRP периостин). Их роль часто, но не исключительно, опосредована связыванием кальция посредством остатков Gla VKDP и контролем процессов кальцификации.



Витамин К может оказывать действие на ткани скелета, выступая в качестве кофактора в  $\gamma$ -карбоксилировании VKDP. VKDP, в свою очередь, применяют дополнительные пути воздействия на биологию хряща и кости. Через свои Gla-остатки VKDP могут связываться с кристаллами кальция и тем самым модулировать процессы кальцификации в костях и мягких тканях. Это особенно исследовалось для остеокальцина, MGP и Уста. Второй механизм действия VKDPs - это взаимодействие с белками внеклеточного матрикса, поддерживающими организацию архитектуры ультраструктурного матрикса (показано, например, для периостина и предположительно для Уста/GRP). Ингибирование матриксных протеаз было показано для Уста/Grp и опосредует защитный эффект Уста/GRP против деградации хрящевого матрикса. Наконец, было показано, что гормоноподобные эффекты остеокальцина опосредуют перекрестные помехи между метаболизмом костей и глюкозы.

### Литература

1. Кокейн С., Адамсон Дж., Лэнхэм-Нью С., Ширер М.Дж., Гилбоди С., Торгерсон Д.Дж. Витамин К и профилактика побочных эффектов: систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований. *ArchIntern Med* 200 6;166(12):1256-61.
2. Феррон М., Хиной Э., Карсенти Г., Дьюси. Остеокальцин дифференциально регулирует экспрессию генов р-клеток и адипоцитов и влияет на развитие метаболических заболеваний у мышей дикого типа. *Proc Natl. AcadSci США* 2008;105(13):5266-5270.
3. Хван Ю.К., Чон И.К., Ан К.Дж., Чунг Х.И. Некарбоксилированная форма остеокальцина связана с улучшением толерантности к глюкозе и усилением функции р-клеток у мужчин среднего возраста. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:768-772.
4. Мирзарахимова, К. Р. (2020). Распространенность врожденных аномалий у детей: факторы риска и роль патронажной медсестры в их предупреждении. *Медицинская сестра*, 22(5), 41-48.
5. Kamilova, D. N., Irhanova, D. M., & Mirzarahimova, K. R. (2022). THE HEALTH OF THE NATION IS ABOVE AND MOST VALUABLE. *World Bulletin of Public Health*, 16, 191-195.
6. Kamilova, D. N., Saydalikhujayeva, S. K., Rakhmatullaeva, D. M., Makhmudova, M. K., & Tadjieva, K. S. (2021). Professional image of a teacher and a doctor. *British Medical Journal*, 1(4).
7. Mirzarakhimova, K. R., Kamilov, A. A., Tangirov, A. L., Turakhonova, F. M., & Mamadjanov, A. (2022). Risk factors caused by congenital disorders in children. *ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal*, 12(1), 76-82.
8. Kamilova, D. N., Raxmatullaeva, D. M., Tangirov, A. L., Urinbayeva, N. A., & Turakhonova, F. M. (2022). A new stage in health care reform that is, about medical tourism and its development. *British Medical Journal*, 2(4).
9. Мирзарахимова, К. Р., Нурмамадова, К. Ч., & Абдашимов, З. Б. (2019). Изучение статистики врожденных аномалий. *Вестник науки*, 4(12 (21)), 207-214.
10. Камилова, Д. Н., Тангиров, А. Л., & Рузибоев, Ш. Х. (2022, December). ПРЕПЯТСТВИЕ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩЬЮ. In *INTERDISCIPLINE INNOVATION AND SCIENTIFIC RESEARCH CONFERENCE* (Vol. 1, No. 4, pp. 128-132).
11. Рахманов, Т., & Мирзарахимова, К. (2022). Разработка методических рекомендации по изучению и оценке физического развития организованных детей дошкольного возраста. *Stomatologiya*, 1(2-3), 96-99.

12. Мирзарахимова, К. Р., Нурмаматова, К. Ч., & Каримова, М. У. (2019). МЕТОДИКА ИЗУЧЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИИ У ДЕТЕЙ. *GEOGRAPHICAL SCIENCES*, 43.
13. Машарипова, Р. Ю., Тангиров, А. Л., & Мирзарахимова, К. Р. (2022). Пути повышения эффективности решения социальных проблем детей с ограниченными возможностями в условиях первичного медико-санитарной помощи. *Scientific approach to the modern education system*, 1(10), 124-127.
14. Mirkhamidova, S., Rustamova, H., Umarov, B., Kamilova, D., & Pakhrudinova, N. (2021). The role of nurses in organizing HIV prevention work in educational institutions.
15. Умаров, Б. А., Мирзарахимова, К. Р., Зикирова, М. Ш., & Рузиев, Ш. А. (2023). Факторы Взаимосвязи Ментального Здоровья И Здорового Образа Жизни Населения. *Research Journal of Trauma and Disability Studies*, 2(4), 101-108.
16. Нурмаматова, К. Ч., Рахимжонов, А. А., & Рустамова, М. А. (2023). ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН КАК МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА. *MedUnion*, 2(1), 202-207.
17. Полунина, Н. В., Нестеренко, Е. И., Маматкулов, Б., Смирнова, Л. В., & Умаров, Б. А. (2002). К вопросу об эпидемиологии болезней органов пищеварения детского населения. *Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее. М*, 214.
18. Мирзарахимова, К. Р., Нурмаматова, К. Ч., & Абдашимов, З. Б. (2019). Изучение статистики врожденных аномалий. *Вестник науки*, 4(12 (21)), 207-214.
19. Умаров, Б., & Тўраханова, Ф. (2021). ПОРЧА СОКА В ОВОЩНЫХ КУЛЬТУРАХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН И ИХ МЕТОДЫ БОРЬБЫ. *Медицина и инновации*, 1(4), 63-65.
20. Мирварисова, Л., Нурмаматова, К., & Мирзарахимова, К. (2018). Медицинский менеджмент, оптимизация и совершенствование системы здравоохранения в Узбекистане. *Stomatologiya*, 1(4 (73)), 61-64.